Searching PAJ Page 1 of 1

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number: 04-234812

(43)Date of publication of application: 24.08.1992

(51)Int.Cl. A61K 9/52

A61K 9/00 A61K 9/54 A61K 9/62 A61K 31/455

(21)Application number : 03-128778 (71)Applicant : YAMANOUCHI PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing: 14.03.1991 (72)Inventor: OMURA TADAYOSHI

FUKUI MUNEO HOSONO TOSHIHARU KAJIYAMA TOKUJI MIZUMOTO TAKAO

(30)Priority

(54) GRANULE FOR LONG-ACTING PHARMACEUTICAL PREPARATION

(57)Abstract

PURPOSE: To provide a granule for long-acting pharmaceutical preparation capable of providing a once-a-day administration-type long-acting preparation from a medicine which is difficult to form a long-acting preparation. CONSTITUTION: The objective granule for long-acting pharmaceutical preparation is produced by coating a small core particle of a water-insoluble substance with a medicine layer composed of a non-swelling enteric base and a medicine which is difficult to form a long-acting preparation and coating the obtained medicine-containing granule with a dissolution-controlling film composed of a druz-delivery controlling substance and an enteric base.

(19)日本国特許庁〈JP)

(12) 公開特許公報(A)

(II)特許出願公開番号 特開平4-234812

(43)公開日 平成4年(1992)8月24日

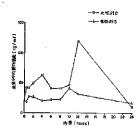
| | | 475 m 1 mm 1 mm | at a standard and the | | 51.10c as become | | |
|---------------|--------|----------------------|-----------------------|----------|-------------------------------|--|--|
| (51) Int.Cl.5 | | 織別配号 | 庁內整理番号 | F J | 技術表示當所 | | |
| A61K | 9/52 | A | 7329- ≜ C | | | | |
| | 9/00 | c | 7329-4C | | | | |
| | 9/54 | | 7329-4C | | | | |
| | 9/62 | A | 7329-4C | | | | |
| | 31/455 | | 7252-4C | | | | |
| | | | | | 審査請求 未薪求 請求項の数7(全 6 頁) | | |
| (21) 出題番号 | | 特順平3 − 128773 | | (71)出題人 | 71)出題人 000008677 | | |
| | | | | | 山之内製薬株式会社 | | |
| (22) 出題日 | | 平成3年(1991)3月14日 | | | 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号 | | |
| | | | | (72) 発明者 | 大村 忠義 | | |
| (31)優先權主張番号 | | 特頭平2-66190 | | | 静岡県藤技市高柳2-3-1! | | |
| (32) 優先日 | | 平2(1990)3月16日 | | (72) 発明音 | 福井 余男 | | |
| (33) 優先権主張国 | | 日本 (JP) | | | 鄭岡県藤校市南駿河台5-13-14 | | |
| (31) 優先權主張番号 | | 特贖平2-338919 | | (72) 発明者 | 細野 後治 | | |
| (32)優先日 | | 平 2 (1990)11月30日 | | | 静岡県静岡市八崎4-11-8-10A | | |
| (33) 優先権主張国 | | 日本 (JP) | | (72) 発明者 | 掘山 無司 | | |
| | | | | | 埼玉県浦和市福津 5 - 20 - 4 - 2 - 208 | | |
| | | | | (72) 発明者 | 水本 路鮮 | | |
| | | | | | 静岡県藤校市田沼4-13-28 | | |
| | | | | (74)代理人 | 4 | | |
| | | | | | | | |

(54) 【発明の名称】 持続性製剤用顆粒

(57) 【要約】

【目的】 難特続性製剤化薬物の1日1回転与塑持続性 製剤を提供可能な特験性製剤用顆粒を得る。

【構成】 水不溶性物質の小位子状核を、維持統性製剤 化薬物と非能激性、腸溶性基準とからなる薬物質で被凝 した液物含有颗粒を、薬物放出網準物質と腸溶性基剤と からなる溶出網**消**機で洗練した特殊性製剤周期能、



【特許請求の範囲】

a) 水不溶性物質の小粒子状核を、b) 【請求項1】 韓籍続件製剤化基物と非際選供の腸溶性基剤とからなる 薬物層で被覆した薬物含膏類粒を、こ)薬物放出制御物 質と場合性基剤とからなる溶出制御膜で被覆した持続性 製剤兩顆粒。

【請求項2】 水不溶巻物質の小粒子状核が微結晶セル ロースよりなる核であって、薬物層における非膨満低の 腸溶性基剤がカルボキシメチルエチルセルロースであ り、溶出側御膜における葉物放出制御勘質がエチルセル 10 ロース、腸溶性基剤がカルポキシメチルエチルセルロー スである請求項1記載の持統社鏈利用頻粒。

【請求項3】 水不溶性物質の小粒子被が微結晶性セル ロースよりなる核であって、薬物層における非膨調性の 陽溶性基剤がカルボキシメチルエチルセルロースであ り、溶出制御膜における薬物放出制御物質がオイドラギ ットRS、腸溶性基剤がオイドラギットしである諸求項 1 記載の持続性製剤用顆粒。

【請求項4】 難持線性義剤化薬物がニカルジピン又は その塩である請求項1-3のいずれかに記載の持続性製 20 利用颗粒。

【結成項5】 イ) 請求項1記載の特能性製剤用脚数 と、ロ)小粒子状故を難持続性製剤化薬物と、腫瘍性腫 別及び/又は胃溶性基剤及び界面活性剤とで被覆した額 並に、所望により更に蒸物放出制御物質を被覆した準持 統法製剤用顆粒及び/又は、ハ)小粒子状核を難持続性 製剤化薬物と胃療性基剤とで被覆した速放性製剤用颗粒 とからなる競技紙性製剤化薬物の持続性製剤用混合類 粒。

持続性製剤化薬物を含有する速放性薬物層で被覆した特 続性製剤用積層颗粒。

【請求項7】 難豫線延護剤化薬物がニカルジピン又は その塩である請求項5または6のいずれかに記載の頭

【発明の詳細な説明】

【産業上の利用分野】本発明は、1日1回設与型持続性 製剤を提供可能な持続性製剤用顆粒に関する。

[0002]

【従来の技術】特線性製剤は整剤の投与回数を削減し、 患者のコンプライアンスを向上させ治療効果を高める 等、医療上多くの利点を有している。このため持続性製 削騰能のために種種の剤型上の工夫が行なわれている が、服用後すみやかに有効血中濃度に遵するとともに一 進レベルの血中濃度を長時間に置り維持できる持続性製 剤を開発することは容易ではない。

【0003】本発明者らは、先に持統化困難とされてい た複酸ニカルジビンを賜および/または胃溶性基剤およ び界面循位剤と共にノンバレルの小粒子状核に被覆し、

さらにこれを藻物放出制御特性の優れた薬物放出制御膜 で被覆することにより進酸ニカルジピンの持続性製剤化 に成功した(特公平1-7047)。この製剤は、1日 2回役与数の持続性製剤(維持続性製剤用類物)として 実用に供されているが、治療上の利点から、更に拮続性 を高めた1日1回型の経口剤がもとめられている。

【0004】本発明者等は、1日1回契魏新の開発は は、頻粒における薬物放出制御膜を工夫することが効果 的であることに着目し、胃においては薬物の放出が抑制 され、中性領域では適度に薬物が放出され、またアルカ リ性領域 (pH7, 2-7, 8) においては短時間に多 墨の癌物を放出する制御膜を開発した。しかし、制御膜 により基物放出を制御する顆粒は消化液の浸透にともな い、顕微の強度が低下し、顆粒が破壊されて急激な薬物 放出を招くおそれがあった。本発明者らは、小粒子状 核、穀物層に配合する基剤および溶出制御順の各々の特 性を組み合わせることにより持続性にすぐれ、且つ消化 管内で急激に崩壊するおそれのない狩続性製剤用顆粒を 得ることに成功した。

[0005]

【課題を解決するための手段】 すなわち、本発明は、水 不溶性物質の小粒子状核を掛約総性製剤化薬物と非胞類 性の緑溶性基剤とからなる薬物質で核凝した薬物含有病 粒を薬物放出期御物質と腸溶性基剤とからなる溶出制御 膜で被覆した特続性観剤用紙粒である。

【0006】ここで使用される水不溶性物質の小粒子状 核としては、たとえば、結晶性セルロース、微結晶セル ロースを適宜線形状に造粒して得られる小粒子である。 微結晶セルロースの何としては、アビセルPH101な 【請求項6】 請求項1記載の持続性製剤用類性を、難 30 る商品名(組化成(徐)社製)で市販されているものを 使用できる。非影響性の腸溶性基剤としては、CMEC (商品名、フロイント産業(株) 委:カルボキシメテル エチルセルロース)、ヒドロキシブロピルメチルセルロ ース・フタレート、セルロース・アセテート・フタレー ト、シェラック等が挙げられる。適出傾御膳に配合され る薬物放出側御物質としては、非節額性あるいは原糊性 のいずれを用いることもできる。

【0007】非膨靭性のものとしては、エチルセルロー ス、酢酸セルロース等が挙げられ、膨弱性のものとして 40 は、オイドラギットRS(商品名,ローム・アンド・ハ ース独製、成分:アクリル酸エテルーメタクリル酸メチ ルートリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロラ イドの1:2:0.1の共重合体)、オイドラギットR S100L (商品名、ローム・アンド・ハース社製、成 分:アクリル酸エチルーメタクリル酸メチルートリメテ ルアンモニウムエチルメタクリレートクロライドの1: 2:0.2の共重合体) 等が挙げられる。

【0008】溶出制御際に配合される腸溶性基剤につい でも、非影響性あるいは影響性の同者を適宜用いること 50 が出来る。この中、前者は、薬物層に用いられるものと

同種のちのを用いることができる。後者としては、例え ばオイドラギットし(商品名、ローム・アンド・ハース 杜製、成分:メタアクリル酸メテルーメタアクリル酸の 1:1の共革合体), オイドラギットS (商品名、ロー ム・アンド・ハース社製、成分:メタアクリル酸メチル - メタアクリル酸の2:1共業合体)等が挙げられる。

【0008】 本発明はよれば、たとえばニカルジピン排 続性製剤用顆粒は次の方法で製造される。即ち、二カル ジピン又はその塩と、非鬱闇性の臨溶性基剤を溶媒に溶 解し、この密液を小粒子状核に遠心流動コーテイング 10 法、流動層コーテイング法等のスプレーコーテイング法 によって噴霧被獲し、乾燥を行なって顆粒とした後、更 に薬物放出制御物質と腸溶性基剤及び可塑剤を溶媒に溶 解した溶液を噴觞被覆し、乾燥することができる。

【0010】終牒としては、メタノール、エタノール、 イソプロパノール、クロロフォルム、アセトン、メチレ ンクロライド、水等が挙げられる。これらは単独で使用 してもよいが、磁電混合して使用してもよい。

- 【0011】また、乾燥は溶媒を除去できる程度の低 温、例えば40°Cで教時間行うことが認ましい。 【0012】かような製造過程において、ニカルジピン 又はその塩は無常形に変化する。
- 【0013】本発明においては過重可塑剤、陰影剤、滑 沢剤、給合剤が使用されるが、これらについては特に割 限はなく、従来製剤で使用されている通常のものが用い
- られる。
- 【0014】こうして得られた持続性製剤用類粒は、1 日1回投与型持続性製剤としてそのまま単独で投与する こともできるが、準持能性製剤、速放性製剤と組み合わ せて没与することもできる。組合せ製剤は、上紀持続性 め 製剤用顆粒と従来の障荷就性製剤用顆粒および/または 速放性製剤用顆粒等とを混合した持続性製剤用混合顆粒 あるいは、上記持続性製剤用類粒をさらに速放性薬物層 で被覆した積層颗粒などが過宜採用される。この組合せ 整剤はニカルジピンの如き、血中半減筋が影響に短く、 アルカリ性で緊溶性で且つ初回過過効果が大きい薬物の 持続性製剤を調製する際には有効である。上記場合類盤 を調製する際に本発明の持続性製剤用頭錠 (イ) と混合 する準持続性製剤用顆粒(ロ)及び/又は速放性(胃溶 性) 製剤用顆粒 (ハ) は、たとえば特公平1-7047 40 号公報に記載の絨形類粒が維持られる。すなわち、準符 續性製剤用顆粒(口)は、たとえば(a)無定形二カル ジビンまたはその塩などからなる難持続性製剤化薬物 と、(b) ヒドロキシプロピルメチルセルロース・フタ レート、メチルメタクリレート・メタクリル酸コポリマ ー、セルロース・アセテート・フタレートおよびシェラ ックからなる誘縮性基準の1または2以上および/また はヒドロキシプロビルセルロース・ポリエチレングリコ ール、メテルセルロースおよびヒドロキシプロピルメテ ルセルロースからなる胃癌性基剤の1または2以上、お 50

よびポリオキシエチレンソルピタンモノオレエート、ボ リオキシエチレンアルキルエーテルおよびポリオキシエ チレン硬化ヒマシ油からなる界面活性剤の1または2以 上を、小粒子状核に被覆したものに、さらに、(c)エ チルアクリレートとメチルメタアクリレートとトリメチ ルアンモニウムエチルメタアクリレートクロライドとの 共革合体およびエチルセルロースからなる実物放出制御 物質の1または2を被覆した持続性製剤用球形頻節であ り、また、連放性製剤用颗粒(ハ)は、小粒子状核を難 持続性製剤化薬物と胃溶性基剤とで被覆した球形颗粒で

【0015】また、上紀積陽顆粒を調製する際に被凝す る速放性薬物層としては、難持続性製剤化薬物を胃溶性 基剤等に配合した層である。

【0016】混合顆粒あるいは積層顆粒などの組合せ製 剤とすることによって、服用後すみやかに有効血中濃度 が得られると共に24時間に直り所定レベルの血中濃度 を経緯できるから、特に速効性が期待される1日1回型 特統性緊瀕を提供するのにが都合である。

- [0017]以上、蝦持紋性設剤化薬をとして、塩酸二 カルジピンを何に上げて説明したが、塩酸ニカルジピン と関係、最時間の特線化が困難とされていた次の何れか の性質を育する影物の持続化類剤を隔離する上で特に有 用である。
 - 1. 血中消失半減期(t 1/2)が短い蒸物
 - 2、消化管の部位により吸収性が異なる薬物
 - 3. 高pH領域で難溶性の薬物
 - 4. 肝における初回選奨効果を受けやすい性質を有する 薬物
- 【0018】 ここに、このような性質を有する薬物とし ては、例えば、アモスラロール、ニカルジビン、プロブ ラノロール、ジルチアゼム、ニフェジピン、硝酸イソソ ルピット、セファレキシン等が挙げられる。
- 【0019】こうして得られた本発明の持続性魁削用顆 育は、以下の顕微強度抗験例に示すように、リン酸緩衝 腋において十分な強度を長時間にわたって維持する。ま た、ビーグル犬による動物実験において、持続性製剤と して良好な血中濃度パターンを示す。 試験例1 (顆粒強度の測定)
- 比較例1,実施例1及び実施例2で製造した顆粒を用 い、37° Cに保たれたヵ日7、2リン酸緩衝波中で振 とうを行い、経時的にサンプリングし顆粒陰度を測定し た。顆粒強度は顆粒1個に対し顆粒が破損した時の荷重 で示した。比較例1の顆粒の薬物溶出制御膜内は、試験 開始30分以内に核の溶解に伴う液状化が観察され、経 時的に著しい顆粒強度の低下が認められた。一方、実施 例1,実施例2の顆粒では、顆粒弛度の低下は認められ るが、4時間後もかなりの強度を維持した。顆粒強度の 瀕症結果を以下の表に示した。

| | | (4 | () | 特開平4-234812 | |
|----------|------|-----|---------|-------------|-----|
| 5 | | | | | 8 |
| 時間 | 0 | 0.5 | 1 | 2 | 4 |
| 比較例1の | | | | | |
| 類粒態度(g) | 778 | 5.5 | 12 - 18 | 9 | 7 |
| 実施領1の | | | | | |
| 顆粒強肥(g) | 1270 | 926 | 860 | 200 | 110 |
| 実施例2の | | | | | |
| 類粒效症 (g) | 1290 | 880 | 4 4 5 | 300 | 250 |

【0020】上表から明らかなように、本発明の原粒強 20 度は4時間後において実施例1の顆粒で比較例1の顆粒 の16倍、実施例2の顆粒で36倍である。

試験例2

比較例2及び実施例3によって製造した塩酸ニカルジビ ンカプセル(主薬含有量240mg)を水20m1と共 に1日1回4日間継往ビーグル犬5頭に経口役与し比較 を行なった。投与後一定時間毎に採血し、血漿中の薬物 婆皮を測定した。投与4日目の平均血染中袋皮を図1に 示した。比較例2の製剤が急激な血しょう中濃度の上昇 を示したのに対し、実施例3の製剤は良好な持続性製剤 20 の血漿中濃度パターンを示した。

配験例3

実施例5によって製造した塩酸ニカルジピンカブセル (主薬含有量90mg)を食後、健常人7名に1日1回 4日間、経口投与した。役与1日目と4日目の血漿中濃 度を図2に示した。

[0021]

【実施例】次に、本発明を実施例により更に詳細に説明 するが、本発明はこれらに限定されるものではない。な お、参考例としては、速放性原疸及び鴉溶性徐放顆粒 80 (溶出速度を異にする準持線性顆粒) の測製例を説明す る。また、比較例として水溶性の核であるノンパレル (商品名、プロイント産業(株) 繋)を用いて調販した 製剤を説明する。

海灣例1

ノンパレル105、500gに塩酸ニカルジピン200 g,ヒドロキシブロビルメチルセルロース276g、マ クロゴールも000、25g及びマクロゴール400、 20gを溶解したメタノール・塩化メチレン(1:1、 w/w) 溶液2.6kgを流動層コーテイング法により 40 エン酸トリエチル6gを溶解したメタノール・塩化メチ コーテイングした後乾燥し速放性顆粒を裂する。

参考例2

ノンパレル103、500gに塩酸二カルジピン200 g、オイドラギットL100、200g及びツイーン8 0、50gを完全に溶解したメタノールー塩化メチレン (1:1, w/w) 溶液3,0kgを流動層コーテイン グ法によりコーテイングし顆粒となす。このものを乾燥 後、この500 g当りに対してオイドラギットRS10 01 18.2g及びマクロゴール400.1.8gを 溶解したメクノールー型化メチレン(1:1,w/w) 50 0,68gを完全に溶解したメクノールー型化メチレン

溶液200kgをさらにコーテイングした後、乾燥し腸 濟芒除放顆粒を得る。

比較例1

ノンパレル103,500gに複酸にカルジピン455 R、オイドラギットL100、227g及びツイーン8 0、68mを発全に溶解したメタノールー塩化メチレン (1:1, w/w) 溶皴3.0kgを流動層コーサイン グ法によりコーテイングし顆粒となす。このものを乾燥 後。この400g当りに対してオイドラギットRS10 0、9.0g、オイドラギットL100, 1、0gおよ びマクロゴール400、0.1gを溶解したメタノール -塩化メチレン (1:1、w/w) 溶液110gをコー テイングした後、乾燥する。さらに、この顆粒400g に対してオイドラギット30D55、400g、クエン 酸トリエチル12g及び水400gで着釈した水溶液を コーテイングした後、乾燥し腸溶性徐放顆粒を得る。 比較例2

比較例1、参考例1及び参考例2で調製した顆粒を主義 含有量の割合8:1:3で混合し硬力プセルに充填して カプセル剤とする。

【0022】実施例1

アビセルPH101.3.5 kgに対し水3.85 kg を用い批評追急機により造粒を行い、得られた核を乾燥 する。この核500gに塩酸ニカルジピン341g、カ ルポキシメチルエチルセルロース341g及びツイーン 80、68gを完全に溶解したメタノールー塩化メテレ ン (1:1, w/w) 溶液5・25kgを流動層コーテ イング法におよりヨーテイングし、乾燥して薬物含有順 着を刺する。この400mに対してエチルセルロース4 5g、カルボキシメチルエチルセルロース15g及びク レン (1:1, w/w) 溶液660gを液動層コーテイ ング法によりコーテイングし、薬物放出制御膜を施す。 このものを40°Cで4時間乾燥後、常徳によりカプセ ルに充填し、カブセル剤となす。

[0023] 英統例2

アピセルPH101、35 kgに対し水3、85 kgを 用い競拌途粒機により造粒を行い、得られた核を乾燥す る。この核500gに塩酸ニカルジピン341g、カル ポキシメチルエチルセルロース341g及びツイーン8

(1:1, w/w) 溶液 6, 25kgを液動層コーテイ ング法によりコーテイングし、乾燥して薬物含有顆粒を 製造する。この400回に対してオイドラギットRS1 00、16、4以、オイドラギットL100、1、8g 及びクエン酸トリエチル1、8gを溶經したメタノール 溶液200gを流動層コーテイング法によりコーテイン グレ、契物放出制御膜を施す。このものを46°Cで4 時間乾燥後、常法によりカプセルに充填し、カプセル剤 となす。

【0024】 実施例3

実施例 1 及び参考例 1 で調製した顆粒を主薬含量の割合 11:1で混合し硬カプセルに充塡してカプセル剤とす **5.**

宝飾例る

実施例1及び参考例1で調製した顆粒を主薬含有量の割 合?:1で混合し、硬カブセルに充填してカプセル剤と する.

[0025] 事締例5

実施例2及び参考例1で調製した顆粒を主整合有量の割 合8:1で混合し硬カプセルに充填しカプセル剤とす 20 **٥**.

実施網6

アピセルPH101、3.5kgに対し、水3.85k gを用い撹拌造粒機により造粒を行い、得られた核を乾 爆する。この核400gに塩酸ニカルジピン505g. カルボキシメチルエチルセルロース404g及びツイー ン80、91 mを完全に溶解したメタノール溶液6.6 7 kgを流動層コーテイング法によりコーテイングし、 乾燥して変物含量糊粒を懸する。この400gに対しオ イドラギットRS100、13.4g、オイドラギット 80 【効果】本発明により。小粒子状核、薬物層に配合する し100、1. 5g及びクエン酸トリエデル1. 1gを 溶解したメタノール溶液213gを流動層コーテイング **地によりコーテイングし、薬物放出制御膜を値す。この** ものを40° Cで能嫌する。更に、この400gに対し 塩酸ニカルジピン17.3 g. ヒドロキシプロピルセル ロース17.3gを完全に溶解したエタノール溶液23

1 gを疫動器コーテイング法により、コーティングレ、 乾燥することにより、持続性勢利麻輻射を得る。このも のを、常法によりカプセルに充填しカプセル剤となす。 [0026] 実施例7

実施例6で得られた持続性製剤用顆粒260g、結晶セ ルロース170回、ボリビニルビロリドン(商品名: K OLLIDON VA64、BASF社構) 30g.ス

テアリン酸マグネシウム2.3gを均一に混合した後、 圧縮成形し、1億当り重量462mgの範額を導た。

20 実施例8

アピセルPH101、3.5kgは対し、水3.85k gを用い機拌造粒機により造粒を行い、得られた核を乾 燥する。この核400gに塩酸ニカルジピン505g。 カルボキシメテルエテルセルロース404g及びツウィ ーン80、91gを完全に溶解したメタノール溶胺6. 67kgを流動艦コーテイング法によりコーテイング し、乾燥して薬物含有顆粒を渡する。この400gに対 しオイドラギットRS100、13、4g、オイドラギ ットL108、1、 5 g 及びクエン腕トリエチル1、1 gを襟解したメタノール溶液213gを流動層コーテイ ング法によりコーテイングし、薬物放出制御機を施す。 このものを40°Cで就過する。更に、この400gに 対し複数にカルジピン24、5g、ヒドロキシプロピル セルロース24、5gを完全に溶解したエタノール溶液 281gを海動器コーテイング法によりコーテイング し、乾燥することにより、拧然性製剤用類粒を得る。こ のものを、常独によりカプセルに充植しカプセル剤とな す。

[0027]

基制及び溶出的御際のそれぞれの特性を組み合わせるこ とにより持続性に優れ、見つ消化管内で急激に崩壊する おそれのない海绵経緯が印度数を得ることができる。 「阿前の箱能な説明]

【図1】就験例2の結果を示す。

【図2】試験例3の結果を示す。



